論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	大　塚　貴　文

論文審査担当者　　主　査　生理学　岡　野　栄　之
分子生物学　塩　見　春　彦　　解剖学　仲　嶋　一　範
生理学　柚　﨑　通　介
学力確認担当者：　　審査委員長：塩見　春彦
試問日：平成２７年１２月２２日

（論文審査の要旨）

論文題名：Acute reduction of neuronal RNA binding Elavl2 protein and Gap43 mRNA in mouse hippocampus after kainic acid treatment
（神経特異的RNA結合タンパク質Elavl2 と Gap43 mRNA はカイニン酸投与マウス脳の海馬領域において急速に減少する）

本研究では、統合失調症関連遺伝子である*Elavl2*がコードするRNA結合タンパク質が海馬における特定の神経細胞で発現し、カイニン酸由来神経活動によって有意に減少することを確認した。さらに生体内標的である*Gap43* mRNA量もそれに協調して減少することから、神経活動依存的なElavl2 によるRNA制御が海馬の生理的機能に重要な役割を持つことが示唆された。

審査ではまず、Elavl2タンパク質局在が細胞質優位となる機構および神経突起への局在の有無について問われた。Elavlファミリーに属するElavl1は、リンカー領域に核−細胞質シャトリングシグナル配列を有するが、Elavl2ではそういった配列は同定されておらず、細胞質局在を担うメカニズムは未知であると回答された。また、海馬組織3次元解析において神経突起内にElavl2タンパク質が局在することを確認したと回答された。次に、カイニン酸投与後の海馬組織を用いた免疫組織学的解析において、CA3領域のElavl2蛍光強度の減弱が、ウエスタンブロット解析ほどには減弱していない印象を与えることについての考察が求められた。CA3領域の単位面積当たり蛍光強度を定量化したところ、ウエスタンブロット解析同様に減少していたが、ウエスタンブロット解析では海馬全体からタンパク質抽出を行っている為、厳密にCA3領域のみでの減少とは言い切れないこと、CA1/2領域でもElavl2タンパク質減少が起きている可能性があると回答された。また、カイニン酸投与後の*Gap43*の発現減少について、タンパク質レベルでの確認の有無を問われた。未確認であるが、Elavl2特異的抗体を用いたHITS-CLIP解析により生体内標的として*Gap43* mRNAを同定しており、3’非翻訳領域に結合することよりmRNA安定化または翻訳促進に機能することが示唆されることから、タンパク質量も減少していることが予測されると回答された。次に神経系Elavlタンパク質のうちElavl3と4は既にHITS-CLIP法を用いた解析報告があるが、それらとの差異について問われた。この論文は、主に選択的スプライシング調節に注目した報告であるが、 Elavl2 は主として標的mRNAの3’非翻訳領域に結合することから、標的mRNAの安定性および翻訳制御に注目した解析を行っていると回答された。

以上のように、本研究は今後検討すべき課題を残しているものの、RNA結合タンパク質による神経活動依存的なRNA制御が生体内で重要な役割を担う可能性を示した点において、非常に有意義な研究であると評価された。